

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937.

THÈSE ^{N°} 432

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

BLAWAT JOZEF

Né le 28 Décembre 1911, à Lodz (Pologne)

**Les troubles du Métabolisme
des glucides
dans l'épilepsie essentielle
Rôle de l'hypoglycémie**

Président : M. A. BAUDOUIN, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas, 17

PARIS (V°).

—
1937.

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937.

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

BLAWAT JOZEF

Né le 28 Décembre 1911, à Lodz (Pologne)

Les troubles du Métabolisme des glucides dans l'épilepsie essentielle Rôle de l'hypoglycémie

Président : M. A. BAUDOUIN, Professeur.

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, rue Cujas, 17
PARIS (V°).

—
1937.

IT DOYEN : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLANOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
Hygiène et clinique de la première enfance	CARNOT
Clinique des maladies des enfants	CLERC
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Marcel LABBE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEREBOULLET
Clinique des maladies du système nerveux	NOBECOURT
Clinique des maladies infectieuses	H. CLAUDE
Clinique chirurgicale	GOUGEROT
Clinique ophtalmologique	GUILLAIN
Clinique urologique	LEMIERE
Clinique d'accouchements	CUNEO
Clinique gynécologique	GOSSET
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GREGOIRE
Clinique thérapeutique médicale	LENORMANT
Clinique oto-rhino-laryngologique	TERRIEN
Clinique thérapeutique chirurgicale	MARION
Clinique propédeutique	BRINDEAU
Clinique de la Tuberculose	COUVELAIRE
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	JEANNIN
Cardiologie clinique	MOCQUOT
Professeurs sans chaire	OMBREDANNE
	RATHERY
	LEMAITRE
	Pierre DUVAL
	SERGENT
	BEZANÇON
	MATHIEU
	LAUBRY
	HOVELACQUE
	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgi- cale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgi- cale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologi- que.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
Mlle J. LEVY ...	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psy- chiâtrie.
MENEGAUX.....	Pathologie chirurgi- cale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologi- que.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENOIS	Pathologie chirurgi- cale.
LEROUX	Anatomie pathologi- que.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
PASTEUR- VALLERY- RADOT		VELTER	
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE,

*Faible témoignage de mon affection filiale
et de ma reconnaissance profonde. Leur
existence, remplie de dévouement, de mo-
destie et de labeur me servira d'exemple
durant toute ma vie et dans l'exercice de
ma profession de médecin.*

A LUTKA, MA SŒUR,

Très affectueusement.

A MON BEAU-FRERE.

A RYSIO, MON NEVEU.

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE MAITRE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN.

*Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôtel-Dieu.
Officier de la Légion d'Honneur*

*Nos respectueux remerciements pour
nous avoir inspiré le sujet de cette thèse
et pour le grand honneur qu'il nous a fait
d'en accepter la présidence.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre reconnaissance pour tout l'ensei-
gnement qu'il nous a donné durant notre
séjour dans son service.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. AZERAD.

Médecin des Hôpitaux de Paris.

*Nos chaleureux remerciements pour nous
avoir guidé avec beaucoup de patience et
de bienveillance dans l'exécution de cette
thèse et pour nous avoir donné les bases
de clinique médicale durant notre séjour
dans le service de M.^ele Professeur Bau-
douin.*

A MONSIEUR J. LEWIN,

*Pour nous avoir aidé par ses conseils
éclairés dans la rédaction de ce travail.*

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE PARIS.

AU CORPS MEDICAL DE L'HOPITAL DE LA
FONDATION POZNANSKI, à LODZ.

INTRODUCTION.

Le problème de l'étiologie de l'épilepsie est extrêmement complexe et encore obscur. Et pourtant, nombreux sont les travaux, expérimentaux et cliniques, qui ont été consacrés à cette question. C'est en effet un problème capital d'une importance évidente pour la thérapeutique de cette maladie.

La question du métabolisme des hydrates de carbone et de ses éventuels troubles dans l'épilepsie ainsi que l'importance des déductions thérapeutiques qui en découlent ont été surtout étudiées aux Etats-Unis. Les auteurs américains ont entrepris de nombreux travaux expérimentaux de laboratoire et ont publié plusieurs articles concernant la question. En France, on s'est occupé de ce problème au point de vue clinique surtout (Marcel Labbé). MM. Baudouin, Azérad et Lewin ont étudié expérimentalement le comportement des épileptiques envers l'insuline tant au point de vue du laboratoire que de la clinique.

Nous avons voulu dans cette thèse :

a) Donner une revue des travaux et des expériences qui permettraient de confirmer ou de nier l'existence des troubles du métabolisme des glucides dans l'épilepsie.

b) Donner un tableau clinique des accidents épileptiformes associés aux troubles de la glycémie.

c) Essayer de trouver une liaison pathogénique entre ces accidents et le comportement de la glycémie, ou du métabolisme des hydrates de carbone en général.

d) Présenter les résultats des épreuves d'hypoglycémie provoquée chez des épileptiques et chez des sujets normaux, pratiquées dans le service de Monsieur le Professeur Baudouin.

e) Enfin, nous basant sur ces résultats et sur d'autres, trouvés dans la littérature, tirer quelques conclusions, dont nous comprenons d'ailleurs parfaitement la fragilité.

L'idée de cette thèse nous a été suggérée par notre maître M. le professeur Baudouin. M. le Docteur Azérad et M. Lewin ont bien voulu nous guider par leurs précieux conseils dans l'exécution de ce travail.

I. — LA QUESTION DES TROUBLES DU METABOLISME DES GLUCIDES CHEZ LES EPILEPTIQUES DANS LA LITTERATURE MEDICALE.

La question du métabolisme des glucides dans l'épilepsie a été très débattue dernièrement dans la littérature médicale. En général, on retrouve deux tendances dans les avis exprimés ; l'une, attribuant aux troubles du métabolisme des hydrates de carbone une importance primordiale dans la pathogénie et dans l'étiologie de l'épilepsie et l'autre qui nie cette importance et va même jusqu'à contester l'existence de ces troubles. Un plus grand nombre de travaux a été consacré à la première de ces deux thèses. Ce fait s'explique peut-être par le caractère négatif de la seconde tendance.

Occupons-nous d'abord de la thèse que conteste l'existence des troubles du métabolisme des glucides dans l'épilepsie ou bien les minimise, en ne leur attribuant aucun rôle dans la pathogénie de cette maladie.

Lennox et Stanley Cobb (1)* ont étudié très minutieusement le problème de l'étiologie des crises épileptiques. Or, voici les conclusions de ces auteurs en ce qui concerne la question du métabolisme des hydrates de carbone chez les épileptiques.

a) Ils reconnaissent l'existence chez ces malades de

* Les numéros qui suivent les noms des auteurs sont des renvois à la bibliographie.

certains troubles dans le fonctionnement des glandes à sécrétion interne, entre autres du pancréas, mais ils les estiment minimes.

b) Chez un certain nombre de sujets épileptiques ils ont constaté une tolérance abaissée ou augmentée aux hydrates de carbone, mais ils ne trouvent pas l'explication de ce phénomène.

c) Chez la grande majorité des épileptiques examinés par ces auteurs, aucun trouble de glyco-régulation n'a pu être décelé.

En se basant sur toutes ces données, les auteurs se trouvent dans l'impossibilité d'affirmer l'existence des troubles importants dans le mécanisme métabolique des hydrates de carbone dans l'épilepsie. Ces troubles existent peut-être, mais leur degré et leur rôle sont négligeables. Les résultats des mesures du sucre dans le liquide céphalo-rachidien chez les épileptiques, qui ont été faites par un de ces deux auteurs (Lennox et Margaret B. Allen (2)) ont été les suivants:

Sur 113 épileptiques examinés, on a relevé seulement 2 cas d'abaissement du taux du sucre dans le l. c. r. et 21 cas d'augmentation de ce taux. Le rapport sucre sanguin/sucre du l. c. r. s'est montré presque partout normal.

Joseph Felsen (3) n'a pu relever aucun trouble de glyco-régulation après différentes épreuves de laboratoire pratiquées chez 73 épileptiques.

Dans le même ordre d'idées il faut citer Pagniez et Salles (4). Ces auteurs ont voulu vérifier une théorie des auteurs américains (Mc Quarria et Temple Fay) qui

affirment que la cause majeure des crises épileptiques est l'augmentation de la tension du liquide céphalo-rachidien. Par conséquence, l'hydratation de l'organisme devrait déclencher une augmentation de la fréquence des crises. Pagniez et Salles ont entrepris des cures insuliniques chez 5 femmes épileptiques (l'insuline étant une substance hydratante). Or, ils n'ont pas remarqué le moindre accroissement de la fréquence des crises chez ces malades. D'autre part, l'augmentation du poids chez ces malades était la même que chez les sujets normaux. Nous avons ici une opinion contraire à celle des auteurs prétendant que l'insuline provoque des crises chez les épileptiques, mais aussi de ceux, qui croient pouvoir améliorer l'épilepsie par des cures d'insuline. Cette dernière, en effet, n'a exercé aucune influence sur l'évolution de l'épilepsie dans les 5 cas examinés.

*
* *

Nous allons passer maintenant en revue les opinions qui défendent l'existence des troubles du métabolisme des glucides dans l'épilepsie et admettent leur importance dans l'étiologie de cette maladie. Nous constatons que les auteurs qui se sont prononcés dans ce sens, sont loin d'être d'accord entre eux. Tandis que les uns trouvent chez les épileptiques une tendance à l'hypoglycémie, les autres, au contraire, parlent d'une tendance à l'hyperglycémie. Nous nous occuperons d'abord de la seconde de ces deux tendances : Victor G. Hary et Arthur Hirschfeld (5) ont dosé le sucre sanguin de 25 épi-

leptiques avant, pendant et après les crises. Ils sont trouvés généralement une glycémie normale dans l'intervalle des crises. Le taux du sucre montait fréquemment durant les crises, pour retomber à la normale au bout de 2-4 heures. Dans 4 cas, les plus extrêmes, la glycémie est montée de son taux initial de 0 gr. 90-1 gr. à 1 gr. 40-1 gr. 90 au bout d'une heure. Après trois heures elle était à 1 gr. 50-2 gr. 40. Il n'y a pas eu un seul cas d'hypoglycémie. Ces auteurs se dressent contre l'opinion de Pigott, qui admettait l'existence d'un abaissement du taux du sucre sanguin pendant les crises épileptiques.

Néri (6) part d'un autre point de vue pour aboutir aux mêmes conclusions. D'après cet auteur, il est indéniable qu'il existe chez les épileptiques un déséquilibre du système neuro-végétatif ou sympathico-parasympathique. Cela a été confirmé par nombre d'auteurs (Pagniez Munck) qui s'étaient basés sur les modifications du réflexe oculo-cardiaque, du Ph sanguin, de l'épreuve de l'hémoclasie digestive. Certains auteurs concluent à une tendance à la vagotonie (Pagniez p. ex.), d'autres à une sympathicotomie (Munck p. ex.), mais toutefois ils sont tous solidaires pour confirmer l'atteinte de l'équilibre neuro-végétatif dans l'épilepsie. Or, la régularité du métabolisme des hydrates de carbone est conditionnée par l'existence d'un équilibre parfait entre les systèmes sympathique et parasympathique. Ce sont ces systèmes, en effet, qui innervent tous les organes prenant part dans le mécanisme du métabolisme des glucides.

Les organes à fonction glycogénolytique c'est-à-dire, a) le foie (qui emmagasine l'excès de sucre absorbé sous

forme de glycogène) ; *b*) le pancréas (par l'action hypoglycémiant de l'insuline) ; *c*) les glandes parathyroïdes ; *d*) le thymus, sont tous innervés par le parasymphatique.

Les organes à fonction glycogénétique comme : *a*) la glande surrénale (par l'action de l'adrénaline). *b*) la glande thyroïde (par l'intermédiaire de la thyroïdine. *c*) l'hypophyse (par la pituitine), sont commandées par le sympathique.

Il est clair que si l'épilepsie est caractérisée par la rupture de cet équilibre neuro-végétatif, le métabolisme normal des hydrates de carbone doit y être atteint.

Pour prouver ces hypothèses, Néri a procédé à l'épreuve de l'hypoglycémie alimentaire chez nombre d'épileptiques. Il a pratiqué ces épreuves avec 1 gr. 50 de glucose par kilogramme dans 300 cc. d'eau. Normalement, cette épreuve doit donner une ascension de la courbe glycémique à 50% au-dessus de la valeur initiale une demi-heure après l'ingestion, pour retomber au bout de 2-3 heures un peu au-dessous du point de départ qu'elle atteint dans la demi-heure qui suit. Or, chez les épileptiques les courbes de l'hyperglycémie provoquée ont montré généralement une ascension plus accentuée que normalement et surtout une descente plus lente. L'auteur a conclu à l'existence indéniable des troubles du métabolisme des glucides dans l'épilepsie. Il voit l'origine de ces troubles dans l'atteinte de l'équilibre neuro-végétatif. En se basant sur les courbes d'hyperglycémie alimentaire, il constate une tendance à la sympathicotomie et à la tolérance abaissée aux hydrates de carbone chez les épileptiques.

Citons encore Munch-Peterson (7). Ses travaux expérimentaux sur le métabolisme des hydrates de carbone chez les épileptiques ont montré une dissociation entre la glycémie et le taux du sucre dans les urines de ces malades. En outre, il a constaté une tolérance défectueuse aux hydrates de carbone, qui serait le plus souvent diminuée (quelquefois elle pourrait être exagérée). De même, les effets d'injection d'adrénaline chez ces malades se sont révélés très inégaux.

Enfin, nous allons voir maintenant les observations des crises épileptiques chez les diabétiques, c'est-à-dire chez des hyperglycémiques (en dehors de tout traitement insulinique).

De nombreuses observations d'épilepsie diabétique ont été rapportées par Lépine, Jacoby, Lorsen, Abbe et d'autres auteurs. Les thèses de Aveline (Lyon 1911-1912) et Mallet Paris 1911) ont réuni la plupart de cas publiés. I. Dufourt critique à la même époque la notion de l'épilepsie diabétique. Il nie son existence et estime qu'il s'agit toujours d'une épilepsie urémique survenant chez des diabétiques. M. Labbé, en 1920, s'occupe de la question. Il admet l'existence de l'épilepsie diabétique et croit que sa cause essentielle serait l'acidose.

P. Mauriac, P. Broustet et F.J. Traissac (8) s'occupent de la question et mettent en relief les effets de l'insulinothérapie, qui a amélioré en même temps l'état de la glycémie et l'épilepsie. Ils rapportent l'observation suivante:

Il s'agit d'un malade âgé de 20 ans, diabétique depuis 4 ans (depuis 1931). Le diabète a été insuffisamment

et mal traité par le régime et l'insuline. Il était d'une intensité moyenne. En août 1933, le malade a une perte de connaissance (sans aucun motif appréciable). Cet accès ne s'est pas accompagné de convulsions. En janvier 1934 le jeune homme qui suit toujours d'une façon très incomplète son traitement antidiabétique, a brusquement une nouvelle perte de connaissance, celle-là accompagnée de contractures, puis de secousses cloniques de la main gauche. Enfin, en mars 1934, survient une grande crise épileptique avec convulsions généralisées, morsure de la langue, miction involontaire, sans qu'il existe une modification quelconque du syndrome diabétique. Les crises deviennent à peu près quotidiennes. Le gardénal en atténue l'intensité, mais pas la fréquence. Le malade entre à l'hôpital. Son syndrome diabétique se présente comme très sévère. La glycémie est à 3 gr. 90. Après un examen complet, qui a révélé quelques signes discrets d'une hémiparésie gauche, des réflexes un peu affaiblis et l'existence d'un faible signe de Babinski à gauche, il est soumis à un traitement rigoureux (régime contenant 100 gr. d'hydrates de carbone, 80 unités d'endopancrine). L'urée sanguine, un peu élevée à l'entrée (0 gr. 68) descend vite à 0 gr. 46. L'état du malade s'améliore rapidement. On peut même, après un certain temps, restreindre la dose d'insuline. L'épilepsie semble évoluer en fonction du syndrome diabétique. Le malade a présenté quelques crises épileptiques tant que le syndrome diabétique est resté sévère. Sans prendre aucun médicament calmant il n'a plus eu de crises, dès que le syndrome diabétique a

été réduit. Le malade quitte l'hôpital. Son état est excellent, malgré que son diabète n'a pas complètement disparu. Il promet d'observer son régime et son traitement. Mais bientôt, peut-être après un repas trop copieux, il fait une nouvelle crise, qui se répète le lendemain et le surlendemain. Sa glycémie monte. Elle varie entre 1 gr. 80 et 2 gr. 80. L'azotémie varie entre 0 gr. 20 et 0 gr. 40. Il n'y a pas de trace d'une affection quelconque. La liaison entre l'aggravation du syndrome diabétique et la réapparition des crises épileptiques paraît évidente. Le diabète est d'ailleurs très difficilement réductible. Un régime de 80 gr. d'hydrates de carbone avec 100, 120, 130 unités d'insuline par jour, ne font pas complètement disparaître l'hyperglycémie et la glycosurie. Néanmoins, peu à peu, on est arrivé à améliorer sensiblement le malade. Les crises épileptiques suivent encore cette fois l'évolution du syndrome diabétique. D'abord très fréquentes elles disparaissent ensuite. L'interruption de l'administration du gardénal (qui a été d'ailleurs sans effet thérapeutique) n'a pas déclenché une reprise des crises. Le malade quitte l'hôpital en bon état. Depuis, il n'a pas eu la moindre crise comitale (son diabète étant sensiblement réduit et le traitement étant rigoureusement suivi).

Les auteurs éliminent la possibilité d'une tumeur cérébrale, d'une encéphalite, de la syphilis et de l'alcoolisme, comme cause possible de cette épilepsie. D'autre part, ils ne croient pas à une épilepsie essentielle, étant donné le début tardif (à 19 ans) et l'irrégularité des crises. De plus, dans l'intervalle des crises

il n'existe aucun trouble du caractère. Les auteurs concluent au rôle étiologique vraisemblable du diabète dans cette épilepsie. L'aggravation du diabète (l'augmentation de la glycémie) déclenchait toujours les crises d'épilepsie et le traitement insulinique avait une action nettement favorable sur ces crises. Cependant, en parlant du mécanisme, par lequel le diabète pourrait provoquer des crises d'épilepsie, les auteurs évoquent plutôt l'acétonurie que l'hyperglycémie, malgré que les tentatives expérimentales de Lépine dans ce domaine sont restées négatives.

*
* *

Nous avons, jusqu'à présent fait connaissance d'opinions, qui tantôt niaient ou minimisaient les troubles du métabolisme des glucides dans l'épilepsie, tantôt reconnaissaient l'existence de ces troubles, mais plutôt dans le sens d'une tendance à l'hyperglycémie et d'une tolérance abaissée aux hydrates de carbone.

Nous allons maintenant nous occuper des travaux d'auteurs, qui prouvent l'existence chez les épileptiques d'une tendance à l'hypoglycémie et d'une tolérance exagérée aux glucides. Cette opinion a été surtout défendue en Amérique.

Nous connaissons le rôle primordial que joue le pancréas (par l'intermédiaire de son insuline) dans la régulation du métabolisme des glucides. Or, nombre d'auteurs veulent voir dans des altérations pathologiques du fonctionnement du pancréas un facteur essentiel dans l'étiologie de l'épilepsie. Ces altérations se tra-

duiraient anatomiquement par un adénome, né aux dépens des îlots de Langerhans et physiologiquement par une sécrétion exagérée d'insuline, un hyperinsulinisme.

Harris (9) (en Amérique) a soutenu ardemment ce point de vue. Il a pu constater anatomiquement quelques cas d'adénome pancréatique chez les épileptiques. Il explique l'efficacité thérapeutique du brome par son action tendant à atténuer l'hyperinsulinisme. D'autre part, se basant sur ces découvertes anatomiques, Harris conseille l'intervention chirurgicale (ablation de l'adénome) comme le seul traitement radical de ces épilepsies liées à une tumeur pancréatique et se traduisant par l'hypoglycémie.

A l'appui de cette théorie il faut citer un cas publié par Bast, Schmidt et Sevringhaus (10). Ces auteurs rapportent l'observation d'un homme de 44 ans, qui a commencé à faire des crises épileptiques. Le dosage du sucre sanguin a révélé une hypoglycémie très forte (0 gr. 40). On a conclu à une tumeur pancréatique. L'intervention chirurgicale a confirmé le diagnostic clinique. Il s'agissait d'une néoformation du pancréas ayant les caractères généraux d'un adénome. L'effet thérapeutique a été également positif ; dans l'espace de huit semaines les crises épileptiformes sont progressivement disparues.

V. Longo (11) en Italie, a fait des expériences très intéressantes, qui viennent encore confirmer les considérations précédentes. Il s'est basé sur les travaux antérieurs de Amantea, Martino et Puglisi. Amantea a prouvé

qu'on pouvait provoquer une épilepsie réflexe chez certains chiens (dits « prédisposés ») en leur injectant de la strychnine et en excitant certaines régions cutanées. Chez d'autres chiens « non prédisposés », l'épilepsie, dans les mêmes conditions, ne se déclenche pas. Martino et Puglisi ont montré que la transfusion de sang défibriné d'un chien « prédisposé » à un chien « non prédisposé » provoquait l'apparition de la prédisposition chez ce dernier. Longo a pu prouver expérimentalement que si on enlève le pancréas à un chien « prédisposé » il cesse de l'être. Au contraire, toujours d'après le même auteur, une injection d'insuline faite à un chien « non prédisposé » peut rendre ce chien capable de faire des accès épileptiques sous l'influence de la strychnine et des excitations cutanées.

A côté de ces auteurs, qui tranchent nettement la question, en attribuant l'existence des troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans le sens de l'hypoglycémie à un adénome du pancréas avec hyperinsulinisme, il en est d'autres, qui tout en reconnaissant et prouvant l'existence de ces troubles ne trouvent pas d'explication étiologique précise à leur genèse.

Minchin et Haviland (12) ont pratiqué l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire chez les épileptiques. La courbe obtenue s'était montrée peu élevée. Les mêmes auteurs ont examiné le sang de 80 épileptiques et ont trouvé dans la majorité des cas une hypoglycémie plus ou moins nette, qui s'accroissait pendant les crises (les auteurs admettent l'existence de l'hypoglycémie quand le taux du sucre sanguin descend au-dessous de 0 gr. 80).

Des résultats semblables ont été obtenus par George Tyson, Louise Otis et Thomas F. Joyce (13) qui ont examiné la glycémie de 92 épileptiques et de 16 sujets normaux. Chez les épileptiques, ils ont relevé une hypoglycémie dans plus de 50% des cas. Chez les sujets normaux dans 12,5% des cas seulement. Les auteurs attirent l'attention sur le fait que le gardénal, absorbé régulièrement par ces malades, ne peut pas être considéré comme la cause de cette hypoglycémie. Il aurait, au contraire, un léger effet hyperglycémiant. Les épreuves de glycémie alimentaire pratiquées chez ces malades ont donné des résultats très variés ; chez certains sujets les courbes étaient aplaties, chez d'autres la maxima était plus élevée que normalement. Des crises d'épilepsie, qui sont survenues durant ces épreuves, ne correspondaient à aucune phase bien précise de la glycémie.

Mc Govern (14) apporte l'observation d'un homme âgé de 44 ans, qui est sujet depuis plusieurs années à des crises d'amnésie et de coma. Les crises sont accompagnées de convulsions et elles ont lieu surtout dans la matinée. La glycémie pendant les crises est aux environs de 0 gr. 30. Le traitement par le brome et le gardénal, associé au régime cétogène n'a pas donné de résultat favorable. L'extrait d'hypophyse et surtout l'adrénaline associée au glucose (en injection intra-veineuse) ont réussi à arrêter les crises. L'auteur élimine la maladie l'Addison, comme cause possible de l'hypoglycémie. Il voit plutôt cette cause dans une atteinte de l'équilibre neuro-végétatif (provoqué par un traumatisme subi par le malade).

Dans le même ordre d'idées il faut citer l'article de Johannes M. Nielsen et Elmer L. Eggleson (15).

Ces auteurs reconnaissent au début de leur article qu'il existe indéniablement des épilepsies par lésion anatomique du pancréas déterminant un «hyperinsulinisme» pour ainsi dire organique. Selon eux, il existerait des épilepsies par «dysinsulinisme» fonctionnel. Les troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans ces cas seraient provoqués par 1°) l'atteinte de l'équilibre neuro-végétatif (notamment pas l'existence d'une vagotonie) et 2°) par le mauvais fonctionnement des organes régularisant la glycémie, surtout le foie, la surrénale et le pancréas, qui restent d'ailleurs en dépendance du système neuro-végétatif.

Les auteurs rapportent trois observations :

La première observation concerne une femme âgée de 27 ans, sujette à des crises épileptiques typiques. La glycémie était de 0 gr. 50 environ. La courbe de tolérance à la dextrose était aplatie. En dehors des crises, la glycémie était normale. Les auteurs concluent que les crises étaient déclenchées par de brusques baisses de sa glycémie. Ils essaient le traitement par l'adrénaline. Le sujet réagit faiblement par une légère augmentation de sa glycémie. La tension artérielle ne monte pas du tout. La malade se trouve néanmoins améliorée par l'extrait de surrénale. Dès qu'elle a interrompu son traitement, elle a eu de nouveau une aura. On a pu diminuer progressivement les doses d'extrait de surrénale sans provoquer de crises épileptiques.

Dans la deuxième observation, il s'agit d'un hom-

me avec une glycémie à 0 gr. 90 hors des crises et une tendance nette à l'hypoglycémie pendant les crises 1 cc. d'adrénaline à 1/1000 fait monter la glycémie de 0 gr. 69 à 0 gr. 83. La courbe de tolérance à la dextrose était d'abord aplatie. Elle s'est améliorée progressivement sous l'influence du traitement par l'extrait de surrénale. Les crises sont disparues.

La troisième observation concerne un homme âgé de 23 ans, sujet à des crises épileptiques typiques. Le sucre sanguin est de 1 gr. 00 et il n'y a pas de tendance nette à l'hypoglycémie pendant les crises, mais la courbe de tolérance à la dextrose est aplatie. Les crises surviennent toujours à une heure très matinale avant le premier repas. On est arrivé à faire disparaître les crises en faisant prendre au malade son petit déjeuner (composé surtout d'hydrates de carbone) de très bonne heure.

Voici les chiffres de la glycémie pendant l'épreuve de tolérance à la dextrose chez les trois sujets :

Première observation :

	Début	1/2 hre	1 hre	2 hrs	3 hrs	4 hrs	5 hrs	6 hrs
10-2-28	0g.94	1g.10	0g.93	1g.01	0g.54	0g.74		
6-3-28	1g.01	1g.18	0g.91	0g.73	0g.74	0g.84		
6-4-28	0g.92	1g.05	0g.78	0g.83	0g.62	0g.71		
27-6-28	0g.89			0g.78	0g.89			
12-4-29	0g.85	1g.37	1g.19	0g.90	1g.18	0g.93		
							Traité par la surrénale	

Deuxième observation:

28-8-29	0g.78	1g.06	0g.78	0g.63	0g.68	0g.75		
16-9-29	0g.83	1g.28	1g.49	0g.34	0g.63	0g.69		
							Traité par la surrénale	

Troisième observation:

24-2-28	0g.93	1g.43	1g.14	0g.83	0g.64	0g.73		
							Repas matinaux	

Les auteurs concluent à l'existence indéniable d'épilepsie liée à des troubles de métabolisme des glucides. Ce métabolisme est troublé périodiquement seulement (ce qui prouverait le caractère fonctionnel de ces troubles). Le mauvais fonctionnement de ce métabolisme consiste en une tendance à l'hypoglycémie et en une tolérance augmentée aux hydrates de carbone (ce qui a été prouvé dans le premier cas par une hypoglycémie très nette, au moment des crises, dans le deuxième cas par une tendance moins nette, mais réelle à l'hypoglycémie, et dans tous les trois cas, par des courbes de tolérance à la dextrose visiblement aplaties). Le traitement par l'extrait de surrénale (qui s'oppose à l'hypoglycémie par son adrénaline) et par l'apport matinal d'hydrates de carbone s'est révélé efficace.

Rathéry, Dérat et Sterne (16) rapportent l'observation suivante :

Un homme âgé de 43 ans, est amené dans le coma. Dans l'après-midi il se plaint d'un malaise avec céphalée intense. Il présente quelques crises épileptiformes. Le troisième jour, son état s'améliore, les phénomènes convulsifs cessent. La glycémie s'est révélée de 0 gr. 54. Il n'y a ni glucosurie, ni albuminurie. Le quatrième jour le malade va mieux, les vertiges disparaissent. Le cinquième jour la glycémie monte à 0 gr. 96, la tension est de 11-6. Le malade sort de l'hôpital. On constate chez lui pendant un certain temps une instabilité glycémique. 8 jours après le début de l'hémorragie méningée sa glycémie est à 0 gr. 65. Le douzième jours elle est à

1 gr. 09. Le dix-septième jour à 0 gr. 86. Le vingt-et-unième jour à 0 gr. 90.

Parmi les auteurs défendant l'existence de cette tendance à l'hypoglycémie et d'une tolérance exagérée aux hydrates de carbone chez les épileptiques, citons encore G.W.J. Mackay, H. Barbach et J.M. Nielsen.

Les deux premiers (17) ont examiné les courbes de glycémie alimentaire provoquée dans 66 cas d'épilepsie. Ils ont divisé les courbes obtenues en trois groupes : a) courbes exagérées. b) courbes normales. c) courbes aplaties. Le plus grand pourcentage s'est révélé dans celui des courbes aplaties. Mais ils n'ont pas pu établir de relation entre le caractère de ces troubles et l'état d'épilepsie. Les auteurs ajoutent que Lennox et Cobb ont prouvé que le même individu pouvait présenter différents types de courbes à différentes époques.

J.M. Nielsen (18) a pratiqué l'épreuve de tolérance à la dextrose chez 102 sujets normaux, 50 épileptiques et 30 « neurotiques ». La tolérance des épileptiques s'est montrée exagérée par rapport à celle des sujets normaux. Les courbes des neurotiques étaient intermédiaires entre les deux autres.

*
**

Il résulte de tous ces travaux que les auteurs sont loin d'être d'accord en ce qui concerne la question que nous étudions. Nous nous trouvons devant des résultats extrêmement variés et des conclusions très différentes. Malgré l'intérêt que met la science médicale pour éta-

blir un rapport entre la glycémie et l'épilepsie, on n'a pas pu jusqu'à présent trouver le lien entre les deux. Le seul phénomène anatomique réel, l'adénome du pancréas (qui s'accompagne d'hyperinsulinisme), a été bien constaté dans quelques cas par Harris, mais que dire alors des résultats opposés, obtenus par des épreuves de laboratoire et publiés par des aussi illustres savants?

Alors, en présence de tous ces résultats, de toutes ces conclusions, si souvent opposées les unes aux autres, et qui nous ont été fournis par le laboratoire, nous nous adresserons, pour continuer l'examen de la question, à la clinique. C'est là, en effet, la vieille règle de la science médicale française; ne pas se limiter et se borner aux chiffres secs, qui nous sont fournis par le laboratoire, mais approcher du lit du malade, étudier la maladie, en la regardant en face.

II.— LES ACCIDENTS CLINIQUES D'HYPOLYCEMIE ET LEUR PARENTE AVEC L'EPILEPSIE.

Nous allons nous occuper maintenant des accidents cliniques de l'hypoglycémie. Nous tâcherons de faire la comparaison entre ces accidents et les crises épileptiques et en étudiant leur étiologie, nous nous efforcerons d'établir les liens éventuels qui pourraient exister entre les variations de la glycémie et le déclenchement de ces accidents, souvent (comme nous le verrons), épileptiformes.

Les accidents d'hypoglycémie ont un tableau clinique bien connu. On peut les classer (avec MM. Baudouin, Azérad et Lewin (19)) en deux catégories ; une, comprenant les accidents très fréquents, pour ainsi dire habituels de l'hypoglycémie et une autre, celle des accidents beaucoup plus rares.

Les accidents de la première catégorie sont :

a) Une sensation de malaise avec asthénie plus ou moins prononcée, rendant pénible tout mouvement et tout effort.

b) Une sensation de chaleur, perçue subjectivement par la personne sujette à l'hypoglycémie et non constatée objectivement,

c) Des sueurs abondantes et généralisées.

d) Une sensation de faim, qui est d'ailleurs rarement très accentuée.

Tous ces accidents, comme nous l'avons déjà dit plus haut, sont très fréquents et pour ainsi dire pathogénomoniques de l'hypoglycémie. Les autres accidents sont beaucoup moins constants, mais extrêmement nombreux et revêtent souvent une allure beaucoup plus impressionnante. Ils intéressent surtout le système nerveux. Ce sont :

a) Le tremblement et les secousses musculaires, qui peuvent avoir un caractère d'une telle intensité et gravité qu'ils constituent parfois des vraies crises épileptiques.

b) Les équivalents psychiques : agitation maniaque, délire hallucinatoire, confusion mentale, dépression mélancolique et surtout troubles du caractère.

c) Différents troubles sensoriels, notamment la diplopie.

d) Enfin le coma ; celui-ci diffère sensiblement du coma diabétique acidotique ordinaire. Il est caractérisé par une sorte de sommeil calme et tranquille. On ne remarque pas de dyspnée, ni de troubles du rythme respiratoire. Très fréquemment, les réflexes tendineux sont exagérés, au lieu d'être abolis comme dans le coma acidotique. On note souvent la trépidation épileptoïde du pied, le clonus de la rotule et le signe de Babinski (le réflexe cutané plantaire se fait en extension).

On sait que tous ces troubles, aussi bien de la première que de la seconde catégorie disparaissent rapi-

dement après administration du sucre par la bouche ou mieux par la voie intraveineuse, à condition que cette intervention n'ait pas lieu trop tard. Evidemment, tous ces accidents peuvent disparaître spontanément. Toutefois, l'expérimentation a montré que chez l'animal la mort pouvait survenir à la suite des accès convulsifs d'origine hypoglycémique. D'autre part, chez l'homme on a noté des cas d'hypoglycémie mortelle — même après administration du glucose (mais à vrai dire, le rôle de l'hypoglycémie comme la seule, ou au moins la plus importante cause du décès est très discuté dans tous ces cas).

Les modifications des éléments du sang (à part le sucre) survenant au cours de ces crises d'hypoglycémie sont très peu accusées. Il y a une certaine augmentation des chlorures, de l'albumine et de l'urée. Quant au taux du sucre dans le liquide céphalo-rachidien, les avis sont partagés. Wiechmann et Koch (19) Sigwald, Gravano (19) n'ont trouvé aucune modification de la glycorachie pendant les crises d'hypoglycémie. Norris, Clénathan, Mc Lean (19) et d'autres auteurs ont relevé, au contraire des chiffres de glycorachie fortement abaissée dans les mêmes circonstances.

Nous avons décrit les symptômes de l'hypoglycémie son tableau clinique. Les choses, qui doivent nous frapper, quand nous faisons l'étude des rapports entre les variations du taux de la glycémie et l'épilepsie sont les suivantes:

a) Les accidents constants de l'hypoglycémie n'ont rien de commun avec les crises épileptiformes.

b) Par contre, les accidents de la deuxième catégorie, plus rares, mais néanmoins incontestables, intéressent surtout le système nerveux et peuvent être comparés aux crises d'épilepsie. Ce sont d'abord des vraies crises épileptiques avec phase tonique, clonique et coma, notées au cours de l'hypoglycémie. Ce sont ensuite les équivalents psychiques que l'on peut rencontrer aussi bien dans l'épilepsie vraie que dans l'hypoglycémie. Enfin le coma de l'hypoglycémie ne nous rappelle-t-il pas l'état de stupeur après les crises convulsives d'épilepsie? Le signe de Babinski que l'on trouve fréquemment au cours des crises nerveuses d'hypoglycémie, ne signifie-t-il pas l'atteinte du faisceau pyramidal, principal élément d'équilibre moteur de l'organisme humain?

Sigwald (16) parle de l'existence des grandes attaques épileptiformes dans l'hypoglycémie; c'est la grande crise généralisée avec cri initial, s'accompagnant de phase tonique, puis clonique et se terminant dans un coma avec amnésie. Ces grandes crises classiques existent dans l'hypoglycémie, mais elles sont rares. Plus souvent il s'agit de crises convulsives partielles avec des symptômes moins nets et moins tranchés. On peut aussi observer des crises d'épilepsie Jacksonienne, mais sans la netteté d'évolution et de distribution qui la caractérisent sous sa forme chronique. Ce sont en réalité des crises convulsives, intéressant une moitié de corps seulement. Le plus souvent, ces crises sont irrégulières, intermittentes partielles et limitées. L'existence de ces crises épileptiformes est confirmée par nombre d'auteurs.

La grande crise épileptiforme au cours de l'hypo-

glycémie a été observée par Wiechmann. Merklen signale également un grand accès convulsif. Costedoat constate la coexistence d'une grande crise épileptique et d'une bradycardie. De Brucke a vu survenir une grande attaque typique avec succession de contractions toniques et cloniques. Young ainsi que Wilder et Sigwald ont observé des crises Bravais-Jacksoniennes. RATHERY rapporte un cas de crises convulsives récidivantes après un traitement insulinaire. M. Labbé observe des crises épileptiformes de courte durée. Heimann-Troisien et Hirsh-Kaufmann constatent des crises épileptiques avec morsure de la langue au cours d'un coma hypoglycémique. Ces attaques épileptiformes s'observent aussi dans les hypoglycémies spontanées et provoquées. Parfois même, dans l'hypoglycémie spontanée, les malades viennent consulter pour l'épilepsie.

A part les crises convulsives typiques, Sigwald admet l'existence des fréquents équivalents psychiques, dont nous avons parlé précédemment. Il décrit successivement l'obnubilation (qui peut s'accompagner d'angoisse et de dépression), la confusion mentale, un état de somnolence avec absence, le négativisme, la dépression mélancolique, l'agitation psychique, motrice ou pseudo-motrice, les fugues et les grands états maniaques. Enfin, on note assez souvent des amnésies. Quant aux équivalents moteurs, Sigwald décrit des contractures localisées à un membre ou à la face, le trismus et de véritables paralysies. D'autre part (toujours d'après le même auteur) on a remarqué une tendance au spasme, à la torsion, au rire et pleurer spasmodique, à la fixité du re-

gard (troubles extrapyramidaux). Signalons enfin que Flechter et Campbell ainsi que Young ont observé le relâchement des sphincters.

On connaît également plusieurs observations des crises épileptiques provoquées par un traitement insulinique (qui fait baisser évidemment la glycémie du malade).

En premier lieu nous allons rapporter l'article de Marcel Labbé sur « Le Diabète et l'Epilepsie » (20). L'auteur distingue entre les crises épileptiques vraies survenues chez un diabétique et les crises épileptiformes consécutives à l'hyperinsulinisme, dû au traitement du diabète.

L'auteur rapporte deux observations :

Dans la première, il s'agit d'un enfant diabétique, qui présente des crises épileptiques après les injections d'insuline. La glycémie au moment des crises n'est jamais fortement abaissée (elle n'est pas descendue au-dessous de 0 gr. 63). Mais en dehors des périodes de crises, elle est fortement exagérée (2 gr.-3 gr.). Il faut noter que l'insuline huileuse, par laquelle on remplace l'insuline aqueuse, n'a pas provoqué de crises épileptiques.

La deuxième observation présente le cas d'une petite fille diabétique, chez laquelle l'injection de 20 unités d'insuline a provoqué une hypoglycémie très marquée (0 gr. 26) avec stupeur, sudation et sans convulsions (accidents habituels de l'hypoglycémie).

Dans le deuxième cas la conclusion de l'auteur est nette ; il s'agit d'un état lié indéniablement à l'hypogly-

cémie. Dans le premier cas, l'apparition des crises doit être rattachée tantôt à l'injection de l'insuline elle-même, tantôt aux modifications du Ph sanguin. L'auteur admet l'existence d'un certain rapport entre l'hypoglycémie (ou plutôt la brusque baisse de la glycémie) et l'épilepsie. Il s'agit là d'hypoglycémie provoquée par l'insuline. D'autre part il existe des hypoglycémies spontanées, qui se compliquent de crises épileptiformes. Et pourtant les mesures de la glycémie chez les épileptiques faites par Marcel Labbé et Escalier, ont donné des taux de sucre sanguin à peu près normaux (ce qu'il faut noter, d'après ces auteurs, c'est l'extrême variabilité de la glycémie chez ces malades). Les auteurs rappellent les travaux expérimentaux de Delezenne et Hallion, qui ont provoqué une épilepsie expérimentale en injectant l'insuline aux lapins (mais ils ont constaté que le déclenchement des convulsions ne correspondait pas toujours aux mêmes taux de la glycémie).

Un cas semblable aux précédents est décrit par Lermort et Rahier (21). L'observation concerne un diabétique, traité par l'insuline (40 unités) avec un régime comportant 150 gr. d'hydrates de carbone. Le traitement a amélioré sensiblement la glycémie, la glycosurie et l'état général du malade, lorsque celui-ci a fait brusquement un premier accès d'accidents nerveux (agitation, incohérence, rires insensés, etc.). Des crises semblables se sont succédées à des intervalles plus ou moins longs. Le gardénal et surtout une diminution empirique de l'insuline ont amené la disparition de ces accidents. Après deux mois de tranquillité on a augmenté la ration

des glucides. Mais alors apparurent des nouveaux accès nerveux, différents des précédents (paralysie sans perte de conscience). L'administration du lait sucré coupait court à ces accès. Tous ces accidents avaient l'allure des crises nerveuse typiques de l'hypoglycémie, décrites maintes fois. D'ailleurs le laboratoire a confirmé l'existence d'une certaine hypoglycémie (0 gr. 75) au moment des accès. En dehors des crises la glycémie était très élevée (parfois à 3 gr. 5). Un nouvel intervalle de tranquillité a permis à nouveau d'augmenter la ration des glucides et de diminuer la quantité de l'insuline. Mais trois mois après de nouveaux accidents sont apparus. Le malade tombait d'un coup, faisait une courte crise convulsive suivie d'un coma. Il perdait conscience. Parfois tout se bornait à une diminution des facultés intellectuelles, un état comparable à l'ivresse. Ces crises avaient une allure nettement épileptiforme. Ces accidents se sont également dissipés après administration du lait sucré.

Les auteurs distinguent entre les deux types d'accidents nerveux ; les premiers, qui étaient caractéristiques de l'hypoglycémie et les derniers, qui étaient nettement épileptiformes. Etant donné l'effet du traitement par le lait sucré, ils concluent à ce que la cause de tous ces accès est la même, c'est l'hypoglycémie (ou une baisse brusque de la glycémie). Il reste à expliquer, pourquoi ces crises surviennent à certains moments, sans que le régime et la dose d'insuline soient modifiés. Les auteurs supposent une intensification de la sécrétion pancréatique à ces moments.

Un cas d'épilepsie provoquée par le traitement insulinaire est également rapporté par Montassut, Courtois et Rubinovitch (22).

Il s'agit là d'un homme, âgé de 30 ans, qui a fait une encéphalite et présente les symptômes de la maladie de Parkinson (depuis 6 mois). Deux ans après son encéphalite, il a commencé à avoir des troubles moteurs (tremblement du bras droit). En même temps, il s'est plaint de douleurs dans le côté droit. Des troubles de langage se sont manifestés. On a eu recours au traitement symptomatique. Quelques mois après surviennent des crises, avec mouvements convulsifs des bras, pertes d'urines, contractures musculaires et troubles des réflexes (existence du signe de Babinsky). On constate une hypothermie. Le traitement par l'administration du sucre a donné d'excellents résultats. Le malade a reçu, immédiatement avant ces crises, 120 unités d'insuline. Après la septième injection d'insuline il a perdu connaissance. Les injections suivantes ont provoqué le même phénomène, mais accompagné de convulsions.

Ainsi nous voyons qu'il existe réellement une parenté clinique entre les accidents nerveux de l'hypoglycémie et les crises d'épilepsie. Nous allons voir maintenant que du point de vue d'anatomie pathologique il existe dans l'hypoglycémie des lésions cérébrales, qui parlent en faveur de cette parenté. *

D'après Wohlwill (16) on ne trouve jamais de lésions cérébrales macroscopiques dans l'hypoglycémie. Par contre, on trouve certaines modifications histologiques : les noyaux des cellules ganglionnaires se colorent moins

bien et deviennent pycnotiques. Leurs nucléoles disparaissent, leurs protoplasmes perdent les propriétés de coloration habituelles. Les contours de la cellule se colorent mal et les dendrites sont peu nets. Il n'y a pas d'œdème cérébral, mais certaines cellules paraissent floues et œdématiées. Les cellules de la glie sont atteintes d'amiboïdose intense. Il y a parfois une vacualisation. On trouve souvent des lésions des cylindraxes, qui peuvent présenter un gonflement diffus.

Wohlwill estime que ces lésions (reproduites expérimentalement) sont provoquées soit par un apport diminué des dextroses, soit par des modifications physico-chimiques des humeurs consécutives à l'hypoglycémie.

*
**

Les constatations que nous avons faites ci-dessus nous amènent nécessairement à l'étude de la question de la pathogénie de ces accidents épileptiformes d'hypoglycémie. Est-ce vraiment la baisse de la glycémie, la diminution absolue de la quantité du sucre sanguin qui est la cause de ces accès ? Or, le problème se révèle beaucoup plus complexe qu'il semble être au premier regard.

a) S'il s'agit de déterminer et de bien préciser la limite de la glycémie, au-dessous de laquelle commencent à apparaître ces accidents, toutes tentatives sont restées vaines. Flechter et Campbell (19) fixèrent ce chiffre entre 0 gr. 80 et 0 gr. 70 pour 1.000, tandis que Banting (19) le plaça entre 0 gr. 70 et 0 gr. 50. Toutefois on a pu constater que la glycémie pouvait descendre

au-dessous de 0 gr. 30 sans apparition d'accidents (19).

b) Il en est de même, si on veut fixer la valeur de la glycémie pour l'apparition d'un tel ou tel symptôme. L'apparition des accidents nerveux, qui seuls nous intéressent, ne coïncide pas exactement avec des chiffres précis de la glycémie. L'apparition du coma par exemple, peut avoir lieu après des doses relativement faibles d'insuline. La glycémie est souvent presque normale pendant les accès les plus dramatiques. Azérad, Motte et Vercier (23) ont rapporté l'histoire d'un malade qui, après avoir subi une injection de quinze unités d'insuline, et malgré l'absorption d'environ 30 gr. de sucre (per os), fut ramené une heure après dans le coma; un prélèvement de sang a montré que la glycémie était à ce moment-là de 0 gr. 70 par litre de sang.

Il est facile alors de conclure que la valeur absolue de la glycémie n'a aucun rapport avec l'apparition des crises épileptiformes.

c) On est donc amené à supposer que c'est peut-être la valeur absolue de la *chute* qui intervient. Autrement dit, les accidents dépendent peut-être de ce que M. Labbé a appelé la « flèche d'hypoglycémie », (la différence entre le taux primitif de la glycémie et le taux après la chute de celle-ci). Or, il n'en est rien ! Cela est prouvé par les considérations suivantes :

1) MM. Baudouin, Azérad et Lewin (19) ont pu constater que chez les sujets diabétiques, chez lesquels cette flèche est exagérée, des baisses notables de la glycémie pouvaient survenir sans provoquer les moindres accidents.

2) Il peut exister de ces accidents chez les sujets normaux, alors que chez ces sujets la flèche d'hypoglycémie est nécessairement très modérée.

3) Enfin, comme nous le verrons plus loin, des injections d'insuline pouvaient provoquer des chutes considérables de la glycémie sans provoquer d'accidents.

Ainsi la « flèche d'hypoglycémie » s'est révélée sans importance.

d) On a tâché d'établir un lien entre l'apparition de ces crises épileptiformes d'hypoglycémie et le rapport entre l'abaissement du sucre sanguin et le taux initial de ce sucre. Or, si on fait les déductions nécessaires des chiffres obtenus par MM. Baudouin, Azerad et Lewin, il en résulte qu'il n'en est rien. Les pourcentages d'abaissement de la glycémie oscillaient en effet entre 27,5 pour 100 et 80 pour 100.

e) On pourrait encore penser que le déclenchement des accidents dépend de la *rapidité* avec laquelle s'effectue la chute de la glycémie. En effet, on pourrait supposer que si la chute est plus brutale, l'organisme n'a pas le temps nécessaire pour s'accommoder aux nouvelles conditions humorales. Mais on a pu démontrer que la vitesse variait avec l'intensité de la chute. Le taux minimum de la glycémie est presque toujours atteint dans le même temps chez tous les sujets qui ne sont pas diabétiques (vingt-cinq à trente-cinq minutes après l'injection d'insuline). Il est clair alors que la vitesse de la chute ne peut avoir aucune importance pour l'apparition des accidents épileptiformes.

f) Enfin, il faut étudier encore l'importance étiolo-

gique de la *durée* de l'hypoglycémie. Divers arguments obligent à admettre que ce facteur n'a guère plus d'importance que les autres. La preuve en est donnée entre autres par les effets des injections d'insuline chez les diabétiques. D'après MM. Baudouin, Azérad et Lewin on peut rencontrer chez ces malades deux types d'hypoglycémie insulinique. Dans le premier (que l'on observe surtout dans les formes légères du diabète) la courbe de l'hypoglycémie postinsulinique est rapprochée à celle des sujets normaux, c'est-à-dire qu'après une phase de descente de durée variable, elle se relève nettement pour atteindre au bout de 3 heures son point de départ. Dans le deuxième type (diabètes graves et moyens), l'hypoglycémie de prolonge pendant les 3 heures de l'épreuve sans aucune tendance pour se relever. Or, les accidents ne sont pas plus fréquents dans une catégorie que dans l'autre. D'autre part, on a pratiqué des injections continues de faibles doses d'insuline chez différents sujets en maintenant de cette manière la glycémie à un taux bas pendant un temps considérable sans que l'on ait remarqué des accidents convulsifs quelconques.

Pour terminer, citons le cas de deux myxœdémateux (Baudouin, Azérad et Lewin (21) avec un métabolisme basal nettement abaissé, auxquels on a injecté dix unités d'insuline à chacun. Chez tous les deux l'hypoglycémie s'est prolongée durant plus de deux heures et demie. Elle s'est maintenue à 0 gr. 48 chez l'un et à un niveau plus bas (0 gr. 35) chez l'autre. Or, seul celui qui avait eu un taux de glycémie plus élevé a présenté

des petits malaises caractéristiques de l'hypoglycémie.

D'autre part, le prélèvement de sang chez le premier myxœdémateux, effectué au moment même de ces malaises, a montré une glycémie à 0 gr. 55. Ces malaises sont disparus après une demi-heure environ, alors que l'hypoglycémie persistait et même s'accroissait.

Toutes ces recherches et tous ces faits nous montrent clairement que les accidents observés pendant l'hypoglycémie ne sont pas provoqués par l'abaissement du sucre sanguin. Non seulement la valeur absolue de l'hypoglycémie est hors de cause, mais encore ses variations et la vitesse de ces variations.

Pour la question que nous étudions — c'est-à-dire le problème des rapports existants entre le taux de la glycémie et l'épilepsie — il est important de dégager de toute cette étude ceci :

a) Il existe incontestablement des troubles coexistants avec l'hypoglycémie qui ont le type épileptiforme.

b) Il n'y a pas de relation simple entre l'apparition de ces accidents et le taux de la glycémie, ses variations et la vitesse de ces variations.

Faut-il conclure qu'il n'existe aucun rapport entre la glycémie et ces accidents ? D'autre part, cette étude pathogénique des accidents épileptiformes d'hypoglycémie s'oppose-t-elle nettement aux conclusions tirées par de nombreux auteurs, basées sur de multiples expériences ? (La revue de ces travaux a été présentée dans la première partie de cette thèse). Eh bien, une fois de plus, on ne peut pas trancher nettement la question. Il

y a notamment un fait, qui prouve qu'il existe tout de même une corrélation entre les accidents épileptiformes dits d'hypoglycémie et le métabolisme des hydrates de carbone ; il est prouvé que ces accidents disparaissent après administration du glucose au malade. Or, on pourrait conclure que la glycémie n'étant qu'un reflet très infidèle du métabolisme des glucides, il est peut-être possible que les autres tissus se comportent envers les variations de ce métabolisme autrement que le sang, c'est-à-dire que leur teneur en glucose peut baisser ou augmenter sans que la glycémie change dans le même sens. Il est facile d'ailleurs d'imaginer que tous les tissus ne réagissent pas de la même façon envers les perturbations dans le métabolisme des glucides. Etant donné la prépondérance des troubles neuro-psychiques dans l'hypoglycémie (justement les troubles qui nous intéressent) on a pu penser que la substance cérébrale est particulièrement sensible envers ces perturbations. C'est pourquoi MM. Baudouin, Azérad et Lewin (19) ont été amenés à tenter une étude des variations de la quantité des glucides cérébraux chez des animaux injectés à l'insuline. Ils ont dosé le sucre contenu dans la substance cérébrale de nombreux lapins. Certains de ces lapins étaient en pleines crises convulsives, d'autres étaient dans un état tout à fait normal. Les crises convulsives chez ces lapins ont été provoquées par l'insuline. La substance cérébrale étudiée était préparée d'une telle façon que toute action diastasique a certainement été évitée ; on l'a prélevée immédiatement après la décapitation de l'animal, trai-

tée aussitôt par l'alcool à 90° et broyée instantanément. Les chiffres publiés par ces auteurs montrent qu'il n'y avait pas de différence sensible entre les deux séries d'animaux.

Sucre de substance cérébrale
(en grammes par 1000)

Lapins normaux	0 gr. 22	0 gr. 32	0 gr. 25
Lapins en convulsions hy- glycémiques	0 gr. 25	0 gr. 16	0 gr. 20

Néanmoins, les auteurs font une restriction quant aux conclusions qu'on pourrait tirer de ces expériences. Ils reconnaissent notamment que leur procédé de dosage du sucre dans la substance cérébrale est loin d'être parfait (malgré sa supériorité sur les procédés anciens).

Un dernier point reste à étudier, si on tâche de trouver les liens unissant le taux de la glycémie et les crises convulsives épileptiformes. On a notamment pu supposer que les troubles du métabolisme des hydrates de carbone (ou peut-être de l'eau), provoqués par l'administration de l'insuline pouvaient causer une hypertension intraventriculaire, ce qui expliquerait le déclenchement de tous ces accidents. On s'est basé sur le fait que dans quelques cas d'hypoglycémie chez l'homme on a pu observer la disparition des crises convulsives après simple ponction lombaire (sans une modification sensible de la glycémie). Mais cette théorie non plus n'a pas pu être confirmée expérimentalement. Des expériences faites sur des lapins ont montré que la sous-

traction du liquide céphalo-rachidien n'arrêtait pas les crises chez ces animaux. D'autre part on n'a jamais constaté de stase papillaire en cas de crises convulsives hypoglycémiques. Enfin, MM. Baudouin, Azérad et Lewin ont procédé aux dosages de l'eau de la substance cérébrale des lapins normaux et de ceux présentant des crises convulsives hypoglycémiques. Les chiffres ne différaient pas dans les deux séries d'animaux.

Enfin, citons la théorie de Dameshek, Meyerson et Stephenson (19). D'après ces auteurs, il faudrait invoquer dans la pathogénie de ces accidents une diminution de consommation d'oxygène par la substance cérébrale, qui serait due à la diminution de la teneur en glucose de cette dernière.

LES EXPERIENCES.

Ainsi nous avons essayé de :

a) Donner une revue des travaux expérimentaux, qui permettraient d'établir un lien entre le taux de la glycémie et l'épilepsie.

b) Tracer le tableau clinique des accidents de l'hypoglycémie. Nous avons été frappés par les accidents nerveux, qui ont une parenté clinique (et même anatomo-pathologique) nette avec l'épilepsie.

c) Ensuite nous avons essayé de trouver une relation quelconque entre les accidents épileptiformes de l'hypoglycémie et le taux du sucre sanguin. Nous avons voulu attacher le déclenchement de ces accidents successivement :

1) à la valeur absolue de la glycémie.

2) à la « flèche de l'hypoglycémie ».

3) au rapport entre l'abaissement de la glycémie et le taux initial de sucre sanguin.

4) à la durée de l'hypoglycémie.

Or, non-seulement il n'est pas possible d'affirmer l'importance d'un seul de tous ces facteurs, mais au contraire, il est aisé de prouver qu'ils ne jouent, aucun d'eux, un

moindre rôle dans la pathogénie des accidents épileptiformes de l'hypoglycémie.

d) Il a fallu alors chercher la solution du problème ailleurs. Peut-être le métabolisme défectueux des hydrates de carbone, sans avoir une action bien définie sur la glycémie, exerce une action physiologique sur les autres tissus ? L'ampleur de cette action ne correspondrait pas aux changements de la glycémie. Mais les expériences, décrites antérieurement, prouvent qu'il ne nous est toujours pas possible, avec nos moyens scientifiques actuels, d'affirmer l'existence de ces troubles du métabolisme des glucides dans les autres tissus que le sang et notamment le cerveau.

e) Enfin, nous avons cherché à établir le lien entre la glycémie et l'épilepsie par la prétendue augmentation de la tension intraventriculaire, provoquée par les troubles du métabolisme des hydrates de carbone. Encore une fois l'expérience a renié cette théorie.

Toutes ces contradictions, auxquelles on se heurte en étudiant le problème des rapports existants entre la glycémie et l'épilepsie ont incité MM. Baudouin, Azérad et Lewin à pratiquer des épreuves d'hypoglycémie provoquée par des injections d'insuline chez les épileptiques (25).

Ces épreuves ont été pratiquées de la façon suivante. Le malade étant à jeun, une première prise de sang était suivie immédiatement d'une injection intraveineuse de dix unités d'insuline. La deuxième prise de sang avait lieu une demi-heure après la première, la troisième une heure après la seconde, la quatrième et la cinquième au bout des intervalles d'une heure. Les malades chez lesquels on a pra-

liqué ces épreuves étaient des épileptiques à accès caractéristiques et pas trop rapprochés, pour pouvoir éviter l'hypothèse d'un accès survenant par coïncidence.

Voici les résultats de ces expériences :

Les épreuves ont porté sur 17 malades, leur nombre a été de 19.

1. Grop....	0.78	0.31	0.44	0.65	0.65
2. Chan....	0.90	0.35	0.45	0.82	0.89
3. Ré.....	0.94	0.46	0.72	0.85	0.86
4. Bret....	0.96	0.34	0.77	0.82	0.80
5. Stér....	0.80	0.27	0.43	0.68	0.83
6. Véri....	0.77	0.27	0.41	0.65	0.88
7. Gall....	0.92	0.63	0.77	0.86	0.92
8. Cout....	0.78	0.34	0.76	0.74	0.67
9. Maub....	1.00	0.66	0.85	0.92	0.92
10. Cocq....	0.62	0.27	0.51	0.61	0.73
11. Marc....	0.74	0.45	0.59	0.65	0.65
12. Id.....	1.00	0.38	0.75	0.90	0.91
13. Dare....	0.73	0.16	0.47	0.57	0.63
14. Id.....	0.79	0.33	0.62	0.70	0.77
15. Opez....	0.73	0.59	0.53	0.69	0.69
16. Puec....	0.95	0.34	0.77	0.80	0.84
17. Myrm....	0.85	0.45	0.53	0.73	0.75
18. Maye....	0.85	0.30	0.57		
19. Bid.....	0.90	0.34	0.54	0.90	0.92

Il résulte de ces épreuves que l'intensité de la chute de la glycémie ne dépend nullement du fait, si le sujet est ou n'est pas épileptique. Tous les malades, à l'exception d'un seul, ont bien toléré cette chute considérable de leur glycémie (quelques-uns ont présenté de légers troubles

banaux de l'hypoglycémie, comme la sudation, la faim, etc.). Seul, l'un d'entre eux (glycémie à 0 gr. 16) tomba dans un état précomateux, qui a d'ailleurs été rapidement dissipé par une injection intraveineuse de glucose.

Ainsi, en nous basant sur ces expériences, nous pouvons constater :

a) Que les épileptiques réagissent envers l'insuline de la même façon que les sujets normaux.

b) Que la baisse de la glycémie ne suffit pas à provoquer chez eux des crises convulsives.

Il résulte de ces épreuves que l'intensité de la chute de la glycémie ne dépend nullement du fait, si le sujet est ou n'est pas épileptique. Tous les malades, à l'exception d'un seul, ont bien toléré cette chute considérable de leur glycémie (quelques-uns ont présenté des légers troubles banaux de l'hypoglycémie, comme la sudation, la faim, etc.) Seul, l'un d'entre eux (glycémie à 0 gr. 16) tomba dans un état précomateux, qui a d'ailleurs été rapidement dissipé par une injection intraveineuse du glucose. Ainsi, en nous basant sur ces expériences, nous pouvons constater :

a) que les épileptiques réagissent envers l'insuline de la même façon que les sujets normaux.

b) que la baisse de la glycémie ne suffit pas à provoquer chez eux des crises convulsives.

CONCLUSIONS.

I. — Il n'y a pas de concordance entre les travaux consacrés à la question des troubles du métabolisme des glucides chez les épileptiques. Au contraire, les conclusions des différents auteurs sont très souvent nettement opposées les unes aux autres.

II. — On doit reconnaître, avec Harris (en se basant sur ses découvertes anatomiques), l'existence des épilepsies liées à un adénome pancréatique, développé aux dépens des îlots de Langerhans. Ces épilepsies seraient évidemment caractérisés par un hyper-insulinisme et une hypoglycémie.

III. — L'hypoglycémie peut s'accompagner en clinique des manifestations nettement épileptiformes. Il existe notamment dans l'hypoglycémie des crises convulsives et des sortes d'équivalents, moteurs ou psychiques.

IV. — Nous devons reconnaître, avec MM. Baudouin, Azérad et Lewin, qu'il n'est pas possible d'établir un rapport quelconque entre le déclenchement de ces acci-

dents épileptiformes de l'hypoglycémie et le taux du sucre sanguin. La valeur absolue de la glycémie, la vitesse de sa chute, la durée de l'hypoglycémie, le rapport entre le taux final et le taux initial du sucre sanguin n'ont pas à cet égard de signification marquée.

V. — L'administration du sucre enrayer les crises épileptiformes dans l'hypoglycémie. Par conséquent, nous devons reconnaître l'importance des perturbations du métabolisme des glucides dans le déclenchement de ces accidents. Toutefois, en nous basant sur nos conclusions précédentes, nous devons admettre que ces perturbations se reflètent sans doute par d'autres manifestations que les changements de la glycémie (probablement dans d'autres tissus, notamment au cerveau). Nos moyens d'explorations ne sont pas assez perfectionnés pour dépister ces troubles.

VI. — L'épilepsie vraie et essentielle ne saurait être assimilée à ces accidents épileptiformes de l'hypoglycémie. A la suite des expériences effectuées dans le service de M. le professeur Baudouin, nous pouvons affirmer que :

a) Il n'y a pas d'hypoglycémie chez tous les épileptiques ;

b) Les chutes, brusques et considérables, de la glycémie (provoquées par l'insuline) n'ont pas amené le déclenchement des crises chez 17 épileptiques ;

c) La chute de la glycémie (après l'injection d'in-

suline) s'effectuait chez les épileptiques de la même façon que chez les sujets normaux.

Nous devons ajouter que les injections de sucre n'ont aucun effet thérapeutique dans les épilepsies essentielles (par opposé aux accidents épileptiformes de l'hypoglycémie).

Par conséquent, nous pouvons conclure à l'absence de troubles importants du métabolisme des hydrates de carbone dans les épilepsies essentielles.

VII. — Pourtant, plusieurs auteurs ont trouvé fréquemment chez les épileptiques des glycémies variables et anormales. Il serait peut-être juste d'expliquer ces faits par un déséquilibre neuro-végétatif existant chez de nombreux épileptiques et amenant des perturbations de la glycémie.

Ce déséquilibre ne saurait être considéré comme la cause de l'épilepsie, mais plutôt comme son effet (il existe fréquemment dans d'autres maladies nerveuses).

Vu : *Le Doyen,*

G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE.

1. LENNOX et STANLEY COBB. — Relation of certain physico-chemical processes to epileptiform seizures. — *Am. J. Psychiat.* Mars 1929.
2. LENNOX, WILLIAM G. et MARGARET B. ALLEN. — Studies in epilepsy IX. The sugar content of the spinal fluid. — *Arch. of Nev.* 23-1930.
3. FELSEN JOSEPH. — Laboratory studies in epilepsy. — *Arch. Int. Med.* 46 — 1930.
4. PAGNIEZ et SALLES. — Contribution à la pathogénie de l'épilepsie. — *Bulletin de l'Académie de Médecine* 1935 p. 267.
5. VICTOR G. HAURY et ARTHUR HIRSCHFELDER. — Some observation upon blood glucose in epilepsy. *Proc. Soc. Exper. Biol. a Med.* 32-1935.
6. NERI A. — La curva glicemica alimentare negli epiletici. *Biochimica e Terapia Suerimentale.* Avril 1935.
7. MUNCH-PETERSEN C.-J. et SCHON H.-J. — Investigations into the sugar metabolism in epileptics. *Acta psychiatr. Copenhague* 6, 1931.
8. P. MAURIAC, P. BROUSTET et F.-Y. TRAISSAC. — L'épilepsie diabétique. *Gazette hebdomadaire des Sciences Méd. Bordeaux*, 1935.

9. HARRIS SEALE. — Epilepsy and narcolepsy associated with hyperinsulinism. Am. Jornal of Med. Association.
10. BAST, SCHMIDT et SEVRINGHANS. — Acta chir. Scand. — Stockholm, 1933.
11. LONGO V. — Epilessia sperimentale e glandole endocrine. (Clinica per le Mal. di sistema nerv. Univ. Catania 3, 1935).
12. MINCHIN et HAVILAND. — Am. Jornal Ment. Sci. 79-1933.
13. GEORGE TYSON, LOUISE OTIS et THOMAS F. JOYCE. — A study of blood sugar of epileptics. Am. Jornal Ment. Sci. 190-1935.
14. JOHANNES M. NIELSEN et ELMER L. EGGLESTON. — Functional dysinsulinism with epileptiform seizures. Journal of Am. Medical Association 22-3-1930.
16. SIGWALD. — Thèse de Paris, 1932.
17. G.-W.-J. MACKAY et H. BARBACH. — The glucose tolerance curve in epilepsy. Am. Jornal Ment. Sci. 77-1931.
18. J.-M. NIELSEN. — Studien of the blood sugar Convulsions of undetermined etiology. Arch. of Neur. 31-1934.
19. A. BAUDOUIN, J. LEWIN et E. AZERAD. — Considerations sur le mécanisme des accidents dits d'hypoglycémie. Presse Médicale, 15 janvier 1936.
20. MARCEL LABBÉ. — Le diabète et l'épilepsie. La Médecine 1935.
21. LEMORT et RAHIER. — Bruxelles Médical, mai 1931.

22. MONTASSUT, COURTOIS et RUBENOVITCH. — Epilepsie et accidents hypoglycémiques chez un parkinsonien traité à l'insuline. *Ecéphale* 26-1931.
23. AZERAD, MOTTE et VERCIER. — Coma insulinique chez un sujet non diabétique. Guérison après simple rachicentèse. *Bull. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Juin 1934.
23. BAUDOUIN, AZERAD et LEWIN. — Troubles de la glyco-régulation chez deux myxœdémateux. C.-R. de la Société de Biologie. Juin 1935.
25. BAUDOUIN, AZERAD et LEWIN. — Epreuve d'hypoglycémie insulinique chez les épileptiques. C.-R. de la Société de Biologie. Novembre 1933.

TABLE DES MATIERES.

Introduction	9
I. — La question des troubles des glucides chez les épileptiques dans la littérature médicale	11
II. -- Les accidents cliniques d'hypoglycémie et leur parenté avec l'épilepsie	28
Les expériences	49
Les conclusions	49
Bibliographie	52

